

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-511443

(P2001-511443A)

(43) 公表日 平成13年8月14日 (2001.8.14)

(51) IntCl.

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 61 K 31/4427

A 61 K 31/4427

4 C 0 6 3

9/14

9/14

4 C 0 6 5

31/4172

31/4172

4 C 0 7 6

31/4184

31/4184

4 C 0 8 6

31/437

31/437

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-504847(P2000-504847)

(86) (22) 出願日 平成10年7月13日 (1998.7.13)

(85) 翻訳文提出日 平成12年1月31日 (2000.1.31)

(86) 国際出願番号 PCT/ES98/00204

(87) 国際公開番号 WO99/06032

(87) 国際公開日 平成11年2月11日 (1999.2.11)

(31) 優先権主張番号 P 9701816

(32) 優先日 平成9年7月31日 (1997.7.31)

(33) 優先権主張国 スペイン (E S)

(71) 出願人 リコンサ、リベラシオン、コントロール
 ダ、デ、サスタンシアス、アクティバス、
 ソシエダード、アノニマ
 LICONSA, LIBERACION
 CONTROLADA DE SUSTA
 NCIAS ACTIVAS, S. A.
 スペイン国バルセロナ、グラン、ビア、カ
 ルレス、テレセーロ、96、7イ、エディ
 フ、トラーデ

(72) 発明者 カルロス、ビコルネル、ダルダ
 スペイン国マドリッド、カーイエ、マカキ
 ント、48

(74) 代理人 井理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗潰瘍活性化合物を含んでなる経口医薬製剤およびその製造方法

(57) 【要約】

不活性核；式 I、II または III の抗潰瘍活性を有する有効成分および少なくとも 1 種の賦形剤を含む単一の水性または水性アルコール懸濁液から得られる。水に可溶または水中で速やかに分解する有効層；ならびに腸溶皮剤ポリマーおよび少なくとも 1 種の賦形剤を含む溶液から得られる胃腸性外皮層を含んでなる。

この手法は、1) 単一の水性または水性アルコール懸濁液の噴霧によって不活性核を被覆すること；2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および 3) 少なくとも 1 種の賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して胃腸性外皮層を得ることにより行われる。

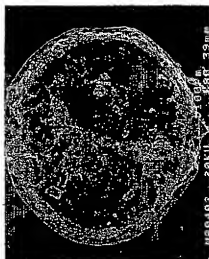


Figure 1

See EP 1010423 for
 for English translation
 (attached)

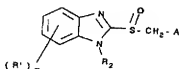
【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗潰瘍活性化合物を有効成分として含んでなる経口医薬製剤であって、

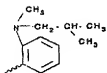
- a) 不活性核；
b) 下記一般式 I

【化1】



〔式中、Aは、

【化2】



（ここで、R₃ および R₄ は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

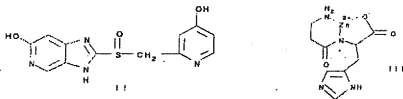
R₄ は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである）であることができ、

R₁ は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R₂ は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、mは0～4までの整数である]

または式 I I もしくは I I I

【化3】



で示される抗腐蝕活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膠調試剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、

を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液から作製された、溶解有効層または水中で速やかに崩壊する層；ならびに

c) 腸溶皮剤ポリマーと、

可塑剤、界面活性剤、色素および滑沢剤を含む群から選択される少なくとも1種の賦形と剤

を含む溶液から作製された胃耐性外皮層、

を含んでなることを特徴とする医薬製剤。

【請求項2】

不活性核が、その組成中に下記物質：ソルビトール、マニトール、サッカロース、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、グルコース、トレハロース、マルチトール、またはフルクトースのうち2種以上を含む中性の球形微粒子である、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項3】

不活性核の初期サイズが200～1800マイクロメートル、好ましくは600～900マイクロメートルである、請求項1または2記載の医薬製剤。

【請求項4】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する結合剤が、水、エタノールまたは両者の50% (v/v) 混合物に溶解したサッカロース、デンプン、メチルセルロース、CMC、HPC、HPMC、ポリビニルピロリドン (PVP)、デキストリンまたはアラビアガムを含む群から選択される、請求項1記載の医薬製

剤。

【請求項5】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在するアルカリ性反応化合物が、リン酸三ナトリウム、リン酸二ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルミニウム、カルシウム、ナトリウムもしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩またはクエン酸塩、アルミニウム／マグネシウムの混合化合物 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ もしくは $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ およびアルカリ性反応を伴うアミノ酸を含む群から選択される、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項6】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポロキサマーまたはその他のイオン性および非イオン性界面活性剤を含む群から選択される、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項7】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する充填剤が、ラクトース、デンプン、サッカロースおよび微結晶性セルロースを含む群から選択される、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項8】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する崩壊性膨潤賦形剤が、デンプン、CMCα、グリコール酸ナトリウムデンプンおよびL-HPCを含む群から選択される、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項9】

胃腸性外皮中に存在する腸溶皮剤ポリマーが、メチルセルロース、HEC、HBC、HPMC、エチルセルロース、HMC、HPC、ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、フタル酸酢酸セルロース、HPMCのフタル酸塩、HMCのコハク酸酢酸塩、カルボキシメチルアミロバクテンナトリウム、キトサン、アルギン酸、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、シュラック、寒天、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガム、ポリアクリル酸、メタクリル酸およびそれらの塩、PVA、ポリエチレンおよびポリプロピレンオキシド、な

らびにそれらの混合物を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 10】

胃耐性外皮中に存在する可塑剤が、TEC、PEG、セチルおよびステアリルアルコールを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 11】

胃耐性外皮層に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートおよびポロキサマーを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 12】

胃耐性外皮層に存在する色素が、二酸化チタニウムおよび三酸化鉄を含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 13】

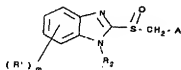
胃耐性外皮層に存在する滑沢剤が、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸グリセルを含む群から選択される、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 14】

請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の経口医薬製剤の製造方法であって、下記：

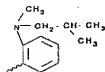
1) 下記一般式 I

【化 4】



[式中、Aは、

【化 5】



(ここで、R3 および R4 は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

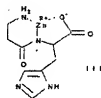
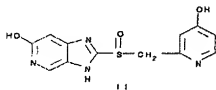
R₄ は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができる、

R₁ は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R₂ は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、mは0～4までの整数である]

または一般式 I I' もしくは I I I

[化6]



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液の噴霧により不溶性核を被覆すること；

2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および

3) 可塑剤、界面活性剤、色素、および消泡剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して、胃耐性外皮層を形成することを行う、前記製造方法。

[請求項 15]

荷電核の被覆の工程3)の後にさらなる乾燥を行う、請求項14記載の方法。

【請求項16】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する結合剤が、水、エタノールまたは両者の50% (v/v) 混合物に溶解した単独または混合したサッカロース、デンプン、メチルセルロース、CMC、HPC、HPMC、ポリビニルピロリドン (PVP)、デキストリンまたはアラビアガムを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項17】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在するアルカリ性反応化合物が、リン酸三ナトリウム、リン酸二ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルミニウム、カルシウム、ナトリウムもしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩またはクエン酸塩、ならびにアルミニウム/マグネシウムの混合化合物 $Al_2O_3 \cdot 5MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ もしくは $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ およびアルカリ性反応を伴うアミノ酸を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項18】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポロキサマーまたはその他のイオン性および非イオン性界面活性剤を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項19】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する充填剤が、ラクトース、デンプン、サッカロースおよび微結晶性セルロースを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項20】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する崩壊性膨潤賦形剤が、デンプン、CMC、グリコール酸ナトリウムデンプンおよびL-HPCを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項21】

胃腸性外皮中に存在する腸溶皮剤ポリマーが、メチルセルロース、HEC、H

BC、H PMC、エチルセルロース、HMC、H PC、ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、フタル酸酢酸セルロース、H PMCのフタル酸塩、HMCのコハク酸酢酸塩、カルボキシメチルアミロペクチンナトリウム、キトサン、アルギン酸、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、シェラック、寒天、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガム、ポリアクリル酸、メタクリル酸およびそれらの塩、PVA、ポリエチレンおよびポリプロピレンオキシド、ならびにそれらの混合物を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項22】

胃耐性外皮中に存在する可塑剤が、TEC、PEG、セチルおよびステアリルアルコールを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項23】

水性もしくは水性アルコール懸濁液中に存在する界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリゾルベートおよびボクサマーを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項24】

胃耐性外皮層に存在する色素が、二酸化チタニウムおよび三酸化鉄を含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【請求項25】

胃耐性外皮層に存在する滑沢剤が、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび一ステアリン酸グリセルを含む群から選択される、請求項14記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、抗潰瘍活性化合物を含む経口投与用の新規医薬製剤、およびその製造方法に関する。

【0002】

発明の背景

最近では、微粒子の形態での放出系を製造するために多くの技術が開発されている。その中で、有効成分と賦形剤の混合物は、混練、押出し、球形化、被覆などの工程を受け得る。これら小球化技術はそれぞれ異なる技術を要し、そのために特にコーティングパンまたはドラム、流動層装置、押出球形化装置、および遠心分離装置など多量の小球化装置が存在する。実際には各々の技術を用いて製造された顆粒間で相当な違いがあるが、最終の生成物は同じように見える。

【0003】

欧州特許EP 247983、EP 244380、EP 237200およびEP 27741、ならびに国際特許WO 92/2284のものなど、抗潰瘍活性を有するあるベンズイミダゾール製剤のために、種々の種の微粒子が記載されている。この種の化合物は一般に酸に不安定であり、そのため胃酸の作用からそれらを保護するのに種々の手段が開発されてきた。

【0004】

欧州特許EP 247983およびEP 244380では、アルカリ性の微環境を作り出すことを可能にする賦形剤混合物で示させる工程によって有効成分を混練する。この混合物を押出し、次いで球形化する。球形化した微粒子は、水、アルカリ、緩衝液、高分子溶液などに可溶性以上の賦形剤中間層で被覆し、次いで胃耐性層を塗布する。

【0005】

これが押出球形化法である場合には、これらの工程の全体の収率は多くの因子に依存する。一方、押出段階では、粒子の大きさと形の大ききなばらつきを防ぐに

は、押出物の断面および長さなどの寸法を制御する必要がある。両因子は結果としての被覆が不規則となることを説明し、孔隙の存在さえもたらし、微粒子を確實に完全に被覆するためにたとえ過剰量を押出ししたとしても、有効成分の放出を標準化させる場合に、これが次ぎに問題を引き起こすことになる。他方、それに次ぐ球形化を保証しようとすれば、押出物の凝集性、硬度および可塑性の特性は制御しなければならない。

【0006】

混練、押出および球形化を通じた損失が他の小球化法を用いた場合より大きくなる可能性がある混練機、押出機および球形化手段などの数種の装置を用いる必要があるということが、この問題につけ加わる。

【0007】

欧州特許EP237200およびEP277741（後者はES2,052,697としてスペインで公開）は、回転粗砕機を用いる散剤（粉末積層）による被覆の一例を示している。抗潰瘍ベンズイミダゾール系化合物および置換率の低いヒドロキシプロピルセルロースを含有する散布状粉末で被覆された核を有する球形粒子が記載されている。また、種核を接合剤溶液を伴う噴霧によって覆らせ、有効成分と低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含有する粉末を振りかけることを特徴とする前記の粒子粒子を製造する手段も記載されている。

【0008】

回転粗砕機を用いる被覆技術は、特に初期段階の工程では非常に磨耗させるものである。いずれの流動層においても通常の状況であるが、空気圧による機械壁に対する粒子の磨耗に加えて、回転粗砕機の回転ディスクによって働く剪断力がある。これらのことは総て、粒子の破壊および磨耗などの問題をしばしばもたらす。

【0009】

これらの問題は有効成分の放出の制御をより困難にするだけでなく、粒子の生産高にもかなりの影響を及ぼす。このために、またこれらの問題を軽減するため、欧州特許EP277741では、解決策として極めて硬質の種核の使用が提案されている。

【0010】

前記の球形粒子の製造について、欧州特許277741は、Freund社のCF360回転粗砕機などの遠心型の回転粗砕機の使用を記載している。この手法では、2層が連続的に加えられるが、それらは完全に分離されている。まず、有効成分を水性結合剤溶液と同時に粉末状の賦形剤とともに加える。次に、水性結合剤溶液とともに粉末状の賦形剤を単純に加える。EP277741の有効層を付加する手段は、層が非常に多孔質であり、最初の不活性粒子の表面が完全には均一ではない状態で供給されることを意味するものである。

【0011】

得られた球形粒子を16時間乾燥し、次いで最良の大きさの範囲を選択するため篩のカスケードを通す。最後に、腸溶皮剤を塗布するため、篩にかけた乾燥粒子を「Wurster」型の流動層に置く。要するに、欧州特許EP277741に記載されている胃腸性皮剤を伴う球形粒子は、4種の異なる装置を通っている。

【0012】

【発明の概要】

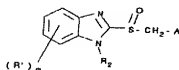
発明の説明

本発明では、「Wurster」型などの流動層における製剤および操作方法が開発された。そこでは、これまでに記載されている方法に影響を及ぼす負の因子はなくなり、ベンズイミダゾールを含有する顆粒に関するこれまでの特許の方法に対して実質的な変更が導入されたものである。

【0013】

本発明の目的は、下記式I型

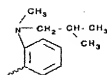
【化7】



【0014】

〔式中、Aは、

【化8】



【0015】

（ここで、 R_3 および R_5 は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

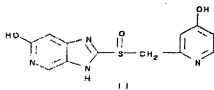
R_4 は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである）であることができ、

R_1 は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R_2 は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルボニルであり；かつ、 m は0～4までの整数である]

または式ⅠもしくはⅡ

【化9】



のベンズイミダゾールの抗潰瘍活性成分の経口投与のための新規医薬製剤（以下、一般に抗潰瘍化合物という）を見出すことである。

【0016】

【発明の具体的説明】

本発明が目的とする新規顆粒組成物は、有効成分（抗潰瘍化合物）を他の賦形剤を伴って含有する単一の水性または水性アルコール混合物を噴霧することにより不活性核を被覆することによって形成された、均一な有効荷電層とほとんど孔のない表面を有する球形粒子であることを特徴とする。次いで、同じ装置で、短い乾燥期間の後、得られた粒子を融溶被覆の工程に付す。所望により、湿り気をより低くすることが望ましいのであれば、流れにさらなる乾燥を持たせることができる。

【0017】

この製剤は、酸媒質中での分解に耐性（胃耐性）を有し、アルカリ媒質中で速やかに分解して粒子の崩壊させ、有効成分を放出を良好にすると同時に、先行技術の状況に記載された難点を上手く、そして革新的に解決する。

【0018】

本発明は、不活性核への噴霧を著しく妨げる粘度の増大を引き起こす崩壊性膨潤賦形剤の存在下、酸環境または腸液中で、また水性分解において一般に非常に不安定な抗潰瘍化合物を含有する水性または水性アルコール懸濁液で不活性核を被覆することに伴う難点を上手く解決する。

【0019】

被覆工程を行うE1「Wurster」型流動層などは、回転粗砕機により引き起こされる磨耗を最小にする。従って、特に硬い不活性核を使用する必要はない。

【0020】

微粒子はいずれの混練または押出工程も受けないし、水性結合剤とともに散布された粉末が散在した不活性核皮剤でもない。本発明で使用する微粒子は、抗潰瘍成分と少なくとも1種の崩壊性膨潤賦形剤、結合剤、アルカリ化媒質、界面活性剤および希釈剤を含む、水性または水性アルコール溶液懸濁物で作られた単一の有効層で被覆された不活性核である。

【0021】

単一の懸濁液を不活性核に押し出すと、これまでに知られている手法よりも孔

が少なく、かつより均一な製品が得られ、それに次ぐ操作が総て著しく簡略化される。

【0022】

同様に、製造手順が異なる数種の装置を用いて行われる先行技術（EP 244 380、EP 277, 983、EP 237, 200、EP 277, 741、PCT/WO 92/22289）の場合とは異なり、本発明では全工程が単一種の流動層装置を用いて行われ、それにより医薬に関する優良製造規範（GMP）により容易に従うとともに、時間や製品の損失が最小になる。その上、取扱いや中間工程をなくなるので、機械類や建造物に必要な投資がかなり少なくなる。

【0023】

使用される不活性核は、組成中に下記物質：ソルビトール、マニトール、サッカロース、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、グルコース、トレハロース、マルチトール、またはフルクトースのうち2種以上を含み得る中性の球形微粒子である。その初期サイズは200～1800マイクロメートル、好ましくは600～900マイクロメートルであり得る。

【0024】

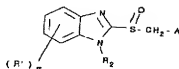
不活性核に噴霧される単一の水性または水性アルコール懸濁液は抗潰瘍活性を有する有効成分およびその他の賦形剤からなる。水性アルコール懸濁液は、50%（v/v）より低いかまたは同等、好ましくは25%～45% v/vの間の割合の水：エタノール混合物からなる。

【0025】

本発明の経口医薬製剤は、有効成分として抗潰瘍活性を有する化合物を含有し

- a) 不活性核；
- b) 下記一般式 I

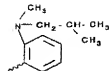
【化10】



【0026】

〔式中、Aは、

【化11】



（ここで、 R_3 および R_5 は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシであり；かつ、

R_4 は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである）であることができ、

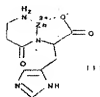
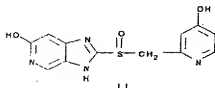
R_1 は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R_2 は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、 m は0～4までの整数である]

【0027】

または式11もしくは111

【化12】



で示される抗腫瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、

を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液から作製された、溶解有効層または水中で速やかに崩壊する層；ならびに

c) 腸溶皮剤ポリマーと、

可塑剤、界面活性剤、色素および滑沢剤を含む群から選択される少なくとも1種の賦形剤と

を含む溶液から作製された胃耐性外皮層、

もまた含んでなることを特徴とする。

[0028]

不活性核に噴霧される式I、IIまたはIIIの有効化合物の懸濁液に存在する賦形剤としては、

a) 結合剤または結合剤の混合物、すなわち、水、エタノールまたは両者の混合物(50% v/v以下)に溶解させたサッカロース、デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース(CMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、デキストリンまたはアラビアガム；

b) リン酸三ナトリウムおよび二ナトリウム、マグネシウムの酸化物、水酸化物もしくは炭酸塩、アルミニウムの水酸化物、アルミニウム、カルシウム、ナトリウムもしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩もしくはクエン酸塩、アルミニウム/マグネシウムの混合化合物 $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ もしくは $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ もしくは同等の化合物などのアルカリ反応性を有する化合物、またはアルカリ性反応を有するアミノ酸；

c) ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ポロキサマーなどの界面活性剤、ならびにイオン性および非イオン性界面活性剤；

d) ラクトース、デンプン、サッカロースまたは微結晶性セルロースなどの充填剤；

e) デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMCCa)、グリコール酸ナトリウムデンプンまたはヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC

）などの崩壊性膨潤賦形剤

がある。

【0029】

有効成分を含有する水性または水性アルコール懸濁液を噴霧することによって微粒子が形成されれば、それらを乾燥させて1層の腸溶皮剤で被覆する。

【0030】

腸溶皮剤ポリマーとしては以下のものが使用できる：メチルセルロース、度ドメインロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシブチルセルロース（HBC）、HPMC、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース（HMC）、HPC、ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、フタル酸酢酸セルロース、HPMCのフタル酸塩、HMCのコハク酸酢酸塩、カルボキシメチルアミロペクチンナトリウム、キトサン、アルギン酸、カラギーナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、シェラック、寒天、アラビアガム、グアーガムおよびキシランガム、ポリアクリル酸、メタクリル酸およびそれらの塩、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリエチレンおよびポリプロピレンオキシド、ならびにそれらの混合物。胃耐性ポリマーはトリエチルシトレート（TEC）、ポリエチレングリコール（PEG）、セチルおよびステアリアルアルコールなどの可塑剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートおよびボロクソマーなどの界面活性剤；二酸化チタニウムおよび三酸化鉄などの色素；タルク、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸グリセルなどの滑沢剤、ならびにその混合物によって達成できる。

本発明のもう1つの目的は、生薬製剤の製造方法である。

【0031】

本発明の経口医薬製剤を得る方法は、

1) I、IIまたはIIIの抗潰瘍活性を有する有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、

を含む、前記の単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液の噴霧により不活性核を被覆すること；

- 2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および
- 3) 可塑剤、界面活性剤、色素、および滑沢剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して、胃酸性外皮層を形成することを行うことを特徴とする。

【0032】

所望により、荷電核の被覆の工程3)の後にさらなる乾燥を行う。

以下、特に化合物の各々に対する方法および使用されるパーセンテージに関して本発明の方法を記載する。

【0033】

好適な寸法のタンク中で、0.1%～5% (p/p) の間のパーセンテージで水性または水性アルコール系ビヒクルにアルカリ反応性化合物を導入することによってアルカリ水溶液または水性アルコール溶液を調製する。連続撹拌によって、抗潰瘍ベンズイミダゾール系化合物および抗潰瘍活性を有する別の化合物 (6%～25% p/p) と充填剤 (3～15% p/p) を混合する。得られた懸濁液に、調製液の使用期間を考慮して、界面活性剤 (0.01%～3% p/p)、結合剤および崩壊性膨潤剤をそれぞれ2%～10%に間のパーセンテージで加える。

【0034】

周囲温度 (23±2℃) にて連続撹拌下で混合物の均一化を行う。不活性顆粒への有効層の噴霧段階中は撹拌を継続するが、この工程は「Wurster」型流動層または同等の装置を用いて行い、そこへ850μmの大きさの不活性核を注ぐ。噴霧条件は以下の通り：噴霧圧：2～3バール、製品温度：35～45℃、空気容量：80～90℃で700～1200m³/時、ノズル径：1.2mm。

【0035】

荷電段階が完了すると、有効成分で被覆した核を同じ装置で乾燥させる。通気量は、35～45℃にて45分間、600～800m³/時である。

【0036】

次の段階は有効顆粒の懸濁液であり、これも同じ装置で行う。胃耐性ポリマーの水性または有機分散液（10～40% p/p）を調製する。次に可塑剤（0.2～10% p/p）を水に溶解し、一定に攪拌しながら界面活性剤を（3% p/pまで）、必要であれば色素（0～5% p/p）および滑沢剤（0.5～16% p/p）を加える。混合物が均一になったら、胃耐性ポリマーの分散液（25～45% p/p）を攪拌しながら加える。

【0037】

水分含量をより少なくするには、通常の乾燥機を用いてさらなる乾燥を行うことができる。

【0038】

本発明が目的とする核は酸媒質中での分解に耐性があり、アルカリ媒質中では速やかに分解し、長期の保存期間にわたって安定であり、優れた崩壊性を有し、しかもこれまでの特許に記載されている粒子より均一で孔が少ない。

【0039】

不活性核を荷電させるために単一の懸濁液を調製するので、本発明は、先行技術がもたらす不利を上手く解決する。この段階のため、Wurster型などの流動層が使用され、これによって、種核を有効粉末および結合剤溶液で被覆するときに使用しなければならない回転粗砕機よりも磨耗がずっと少なくなる。

【0040】

数種の異なる装置で行う他の方法とは違い、不活性核の荷電を開始する時点から懸濁液被覆が完了するまでの全方法はただ1つの「Wurster」型流動層などで行われる。

【0041】

【実施例】

前記に記載された総てをよりよく理解するためにいくつかの実施例を示す。これらは、概略的、かつ単なる制限されない例であって、本発明の実施態様の具体例を示すものである。

【0042】

実施例1

十分な容積のステンレス鋼容器中で、リン酸三ナトリウムのアルカリ化水溶液を調製し、これに終始連続的に攪拌しながらランソブラゾール、ラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムを加えた。混合物が均質になったとき、製品の均質性を確保するために攪拌を継続しながらヒドロキシプロピルメチルセルロース（13.50% p/p）のコロイド状水溶液を加えた。次いで、L-HPCをその懸濁液に混合した。中性顆粒への噴霧の時点まで攪拌を継続した。

【0043】

ランソブラゾール	1.29 Kg
ラウリル硫酸ナトリウム	5.28 10^{-3} Kg
結晶状リン酸二ナトリウム	0.052 Kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8 Kg
ラクトース	0.51 Kg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.39 Kg
水	14.28 Kg

【0044】

NIRO「Wurster」型流動層中で平均サイズ800マイクロメートルのサッカロース（62.5～91.5%）およびデンプン（37.5～8.5%）からなる10Kgの不活性炭を配合し、下記の条件：通気量：250m³/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：85℃、製品温度：38℃、の下で予め調製した懸濁液で覆った。

次いで、好適な水分含量を得るために35℃の湿度の空気、250m³/時の通気量で、同じ流動層で45分間荷電核を乾燥した。

【0045】

下記で詳細に示される、連続的に攪拌しながら他の賦形剤を配合したポリエチレングリコールの水溶液から製造した胃腸性懸濁液を噴霧することにより乾燥顆粒に腸溶被覆を施した。

【0046】

タルク	0.57 Kg
二酸化チタニウム	0.18 Kg

ポリエチレングリコール6000	0.18Kg
ポリソルベート	0.08Kg
Eudragit L30D55	5.78Kg
水	12.14Kg

【0047】

操作条件は下記の通り：通気量：250m³/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：70℃、製品温度：36℃。

【0048】

所望により、35℃の温度の空気中、250m³/時の通気量で、被覆顆粒の乾燥を45分間行った。

【0049】

下記に示したものは、種々の保存条件：周囲温度、および40℃かつ相対湿度75%下でのランソプラゾール顆粒のあるバッチに対して行われた安定性研究の結果である。

【0050】

【表1】

保存条件：周囲温度						
容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼラチンシールを含有する、金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	440nmでの透過率
0時間	乳白色	98.8%	82.8%	33.0mg / 370mg	1.62%	97%
1ヶ月	乳白色	98.6%	82.0%	33.0mg / 370mg	1.50%	97%
3ヶ月	乳白色	97.0%	80.9%	32.8mg / 370mg	1.48%	97%
6ヶ月	乳白色	97.4%	79.8%	32.0mg / 370mg	1.47%	96%
18ヶ月	乳白色	97.4%	78.9%	31.9mg / 370mg	1.46%	95%

【0051】

【表2】

保存条件：温度：40℃、75%の湿度 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼララチックシールを含有する、 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	440nmでの透過率
0時間	乳白色	98.8%	82.8%	33.0mg / 370mg	1.62%	97%
1ヶ月	乳白色	97.8%	81.2%	32.0mg / 370mg	0.90%	95%
3ヶ月	乳白色	97.6%	80.8%	31.8mg / 370mg	1.27%	93%
6ヶ月	乳白色	96.9%	79.8%	31.2mg / 370mg	1.32%	92%

【0052】

独立した保存条件の初期値についての胃耐性および有効成分の放出の値において有意な差は認められなかった。両試験はFarmacopea USP XX I I Iに従って行った。

【0053】

有効成分の効力を高分離能液体クロマトグラフィーによって測定した。分解した製品は440nmで検出される透過率の結果を基にして評価した。

得られた結果から初期値について大きな差はなかったものと推測できる。40℃の温度にて6ヶ月の保存で活性のわずかな損失が検出でき、これが440nmでの透過率値の減少を説明する。

【0054】

得られた結果は、試験した保存条件下での有効成分の化学的安定性を示す。さらに、保存中に顆粒の水分含量において著しい変化は検出されず、従って組成物の物理的安定性を示す。

【0055】

これらの結果は総て、本発明が目的とする組成物の安定性を示し、さらにこれらは有効層と胃耐性層の間に中間分離層がないという点で先行技術に記載されたも

のとは異なる。

【0056】

Jeol JSM6400走査型顕微鏡を用いて走査型電子顕微鏡研究を行った。写真番号1は実施例1のランソブラゾールの顆粒の断面を示し、不活性核、核に密接に結合した有効層、および胃耐性皮剤の存在を明確に示す。写真番号2および3は両層のさらなる詳細をより明確に示し、それらの間に中間分離層が存在しないことを示す。写真番号4は被覆の有孔性が低いことを示す。表面に孔がないということが、顆粒の物理的・化学的安定性を説明している。

【0057】

実施例2

ステンレス鋼容器中で、リン酸二ナトリウムのアルカリ化水溶液を調製し、これにオメブラゾール、ラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムを加えた。全体的に均質になるまで攪拌を継続し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（12.55% p/p）およびヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）のコロイド溶液を加えた。中性顆粒への噴霧の時点まで攪拌を継続した。

懸濁液の質的一量組成は下記の通り：

オメブラゾール	1.38 Kg
ラウリル硫酸ナトリウム	5.28 10^{-3} Kg
結晶化リン酸二ナトリウム	0.052 Kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.68 Kg
ラクトース	0.51 Kg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.39 Kg
水	14.28 Kg

【0058】

NIRO「Wurster」型流動層中で平均サイズ800マイクロメートルのサッカロース（62.5〜91.5%）およびデンプン（37.5〜8.5%）からなる10Kgの不活性核を配合し、下記の条件：通気量：250m³/時、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：75℃、製品温度：35℃、の下で予め調製した懸濁液で覆った。

次いで、好適な水分含量を得るために35℃の温度の空気で、 $250\text{ m}^3/\text{時}$ の通気量で、流動層中で30分間荷電核を乾燥した。

【0059】

次いで、下記に示された、連続的な攪拌下で他の賦形剤を混合したポリエチレングリコールの水溶液から(式I)または攪拌条件下で他の賦形剤を配合したアセトンおよびエチルアルコールの有機溶液から(式II)製造した、いずれかの胃耐性製剤を噴霧することにより乾燥顆粒に腸溶被覆を施した。

【0060】

式I

タルク	0.57Kg
二酸化チタニウム	0.18Kg
ポリエチレングリコール6000	0.18Kg
ポリソルベート	0.08Kg
Eudragit L30D55	5.78Kg
水	12.14Kg

式II

アセトン	20.86Kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩	2.35Kg
ジエチルフタル酸塩	0.011Kg
ブチルアルコール	8.93Kg

【0061】

これを目的として、下記の条件：通気量： $250\text{ m}^3/\text{時}$ 、ノズル径：1.2mm、噴霧圧：2.5バール、製品の噴霧：100g/分、空気温度：70℃、製品温度：36℃、の下で製造を行った。

【0062】

被覆された顆粒を35℃の温度の空気で、 $250\text{ m}^3/\text{時}$ の流量で、45分間乾燥した。

【0063】

下記は種々の保存条件：周囲温度、および30℃かつ相対湿度65%下でオメ

ブラゾールのあるパッチに対して行われた安定性研究の結果を示す。

【0064】

【表3】

保存条件：周囲温度 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼララチックシールを含有する。 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	40nmでの透過率
0時間	乳白色	99.0%	94.0%	20.4mg / 233mg	1.12%	98%
1ヶ月	乳白色	99.6%	93.7%	20.5mg / 233mg	1.14%	98%
3ヶ月	乳白色	98.9%	93.5%	20.6mg / 233mg	1.20%	98%
6ヶ月	乳白色	98.6%	93.0%	20.3mg / 233mg	1.25%	98%
18ヶ月	乳白色	97.4%	91.0%	20.2mg / 233mg	1.35%	96%

【0065】

【表4】

保存条件：温度：30℃、湿度：65% 容器：内部にシリカゲルの袋を含み、ゼララチックシールを含有する。 金属のねじ溝のある蓋を取り付けたトバースガラス瓶						
試験時間	色	胃耐性	放出	有効成分	水分含量	40nmでの透過率
0時間	乳白色	99.0%	94.0%	20.4mg / 233mg	1.12%	98%
1ヶ月	乳白色	98.0%	93.8%	20.0mg / 233mg	1.16%	97%
3ヶ月	乳白色	97.8%	93.1%	20.5mg / 233mg	1.26%	96%
6ヶ月	乳白色	97.0%	92.6%	20.3mg / 233mg	1.37%	95%

【0066】

胃耐性、水分含量および放出値は試験した保存条件下での顆粒の物理的安定性

を明らかにする。有効成分の効力および440nmでの透過率値はその部分に関して組成物の化学的安定性を確実なものとする。

【0067】

これらの結果は総て、本発明が目的とする組成物の安定性を示し、さらにこれらは有効層と胃耐性層の間に中間分離層がないという点で先行技術に記載されたものとは異なる。

【0068】

Jeol JSM6400走査型顕微鏡を用いて走査型電子顕微鏡研究を行った。写真番号5、6および7は式Iの胃耐性被覆を有する実施例2のオメプラゾールの顆粒の断面を示し、不活性核、核に密接に結合した有効層、および胃耐性皮剤の存在を明確に示す。写真番号8は被覆が均質なこと、および孔の数が少ないこと、すなわち顆粒の物理的安定性を高める因子を示す。

{図面の簡単な説明}

【図1】

走査型電子顕微鏡によって得た写真であり、実施例1のランソプラゾール顆粒の断面を示す。

【図2】

走査型電子顕微鏡によって得た写真であり、存在する層をさらなる詳細に示す。

【図3】

走査型電子顕微鏡によって得た写真であり、存在する層をさらなる詳細に示す。

【図4】

皮剤の多孔性を示す写真である。

【図5】

式1の胃耐性被覆を有する実施例2のオメプラゾール顆粒の断面を示す写真である。

【図6】

式1の胃耐性被覆を有する実施例2のオメプラゾール顆粒の断面を示す写真で

ある。

【図7】

式1の胃耐性被覆を有する実施例2のオメプラゾール顆粒の断面を示す写真である。

【図8】

被覆の均質性および被覆上に孔がほとんどないことを示す写真である。

【図1】



Figure 1

【图2】



Figure 2

【図3】



Figure 3

【図 4】

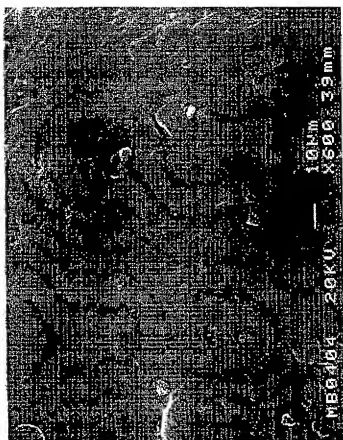


Figure 4

【図 5】

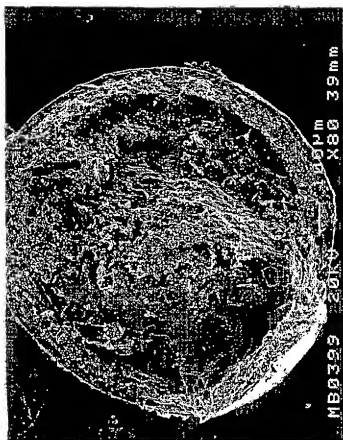


Figura 5

【图 6】



Figura 6

【圖 7】



Figure 7

【図8】

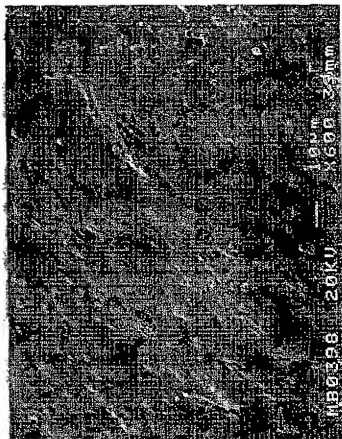


Figure 8

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年1月31日（2000. 1. 31）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

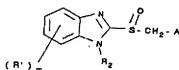
【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗腫瘍活性化合物を有効成分として含んでなる経口医薬製剤であって、

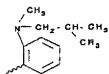
- a) 不活性核；
- b) 下記一般式 I

【化1】



【式中、Aは、

【化2】



（ここで、R₃ および R₄ は同一であるかまたは異なり、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルコキシで；かつ、

R₄ は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである）であることができ、

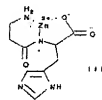
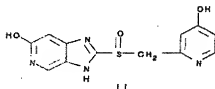
R₁ は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキ

シ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルであり；

R₂ は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、mは0～4までの整数である]

または式IIIもしくはIIII

【化3】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性膨潤賦形剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、

を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液から作製された、溶解有効層または水中で速やかに崩壊する層；ならびに

c) 腸溶皮剤ポリマーと、

可塑剤、界面活性剤、色素および滑沢剤を含む群から選択される少なくとも1種の賦形剤と

を含む溶液から作製された胃耐性外皮層、

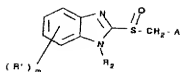
からなることを特徴とする医薬製剤。

【請求項14】

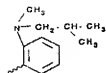
請求項1～13のいずれか1項に記載の経口医薬製剤の製造方法であって、下記：

1) 下記一般式I

【化4】



【化5】

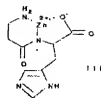
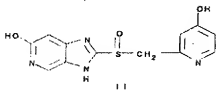


R₄ は水素、アルキル、所望によりフルオロ化されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルコキシ、またはアルコキシシクロアルキルである) であることができ、

R₂は、水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルまたはアルキルスルホニルであり；かつ、mは0～4までの整数である]

または一般式 I I もしくは I I I

【化6】



で示される抗潰瘍活性の有効成分と、

結合剤、アルカリ性反応化合物、界面活性剤、充填剤および崩壊性腸潤滑剤類を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤と、

を含む単一の水性もしくは水性アルコール懸濁液の噴霧により不活性核を被覆すること；

2) 前工程の噴霧中に形成された有効層を乾燥させること；および

3) 可塑剤、界面活性剤、色素、および滑沢剤を含む群から選択される、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤とともに腸溶皮剤ポリマーを含む溶液を噴霧することにより荷電核を被覆して、胃耐性外皮層を形成するを行い、総ての工程が流動層被覆装置で行われる、前記製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】

欧州特許EP247983、EP244380、EP237200およびEP277741、ならびに国際特許WO92/22284のものなど、抗潰瘍活性を有するあるベンズイミダゾール製剤のために、種々の種の微粒子が記載されている。この種の化合物は一般に酸に不安定であり、そのため胃酸の作用からそれらを保護するのに種々の手段が開発されてきた。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】

得られた球形粒子を16時間乾燥し、次いで最良の大きさの篩眼を選択するため篩のカスケードを通す。最後に、腸溶皮剤を塗布するため、篩にかけた乾燥粒

子を「Wurster」型の流動層に置く。要するに、欧州特許EP277741に記載されている胃耐性皮剤を伴う球形粒子は、4種の異なる装置を通っている。

乾燥粉末積層技術を用いる顆粒の被覆のさらなる例は、特許EP642 797およびWO93 25204に開示されている。欧州特許EP642 797では、保護的な分離型不活性反応層を含んでなるランソプラゾール顆粒が記載されている。この顆粒を製造するために、有効な被覆のための遠心分離流動層粗砕機、腸溶被覆のための流動層被覆装置、および乾燥工程のための真空装置など数種の装置が工程の各段階に使用される。

特許WO93 25204では、その上に数種の装置の使用が付加される手法を用いて、分離型不活性反応層を有するオメプラゾール顆粒が製造される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/ES 98/00204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 AGIK9/18 AGIK9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Classification system searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 AGIK

Documentation searched other than machine-readable data to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 642 797 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 15 March 1995 see example 5	1-5, 7-17, 19-25
X	WO 93 25204 A (ETHYPHARM) 23 December 1993 see claims 1-3, 5, 6, 9 see page 4, paragraph Z	1-4, 6, 8, 9, 13
A	EP 0 773 025 A (ESTEVE QUIMICA) 14 May 1997 see the whole document	1-25
A	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HANMADELERI SANAYI) 23 December 1992 see the whole document	1-25

-/-

☒ Further documents are cited in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* (Where categories X and A are indicated):

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"X" document published on or after the international filing date

"A" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to substantiate the prior art or to provide evidence of other relevant information (as combined)

"X" documents of foreign or non-patent literature, including abstracts of other articles

"X" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"X" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to substantiate the prior art or to provide evidence of other relevant information

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken into account

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in conjunction with one or more other documents

"X" document: member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 1998

Date of mailing of the international search report

9.12.98

Name and mailing address of the ISA:
E: Patent Point Office, P.O. Box 1515, Princeton NJ 08540-1515
Tel.: (609) 426-1100
Fax: (609) 426-1101

Authorized officer
VENTURA APAT, A

Form PCT/ISA(2) (Inventor's Declaration)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1. Inventor's Application No.
PCT/ES 98/00204

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 02020 A (BYK GULDEN LOMBERG) 23 January 1997 see the whole document	1-25
A	EP 0 519 365 A (BYK GULDEN LOMBERG) 23 December 1992 see the whole document	1-25

1

Form PCT/ISA(21) (Continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(Information on patent family members)

International Application No.

PCT/ES 98/00204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 642797 A	15-03-1995	CA 2131569 A	10-03-1995
		CN 1105855 A	02-08-1995
		JF 7125189 A	16-05-1995
WD 9325204 A	23-12-1993	FR 2592146 A	17-12-1993
		AT 149835 T	15-03-1997
		AU 569719 B	20-06-1996
		AU 4332193 A	04-01-1994
		CN 1086130 A	04-05-1994
		CZ 9403165 A	17-05-1995
		DE 69308849 D	17-04-1997
		DE 69308849 T	04-09-1997
		DK 646006 T	13-10-1997
		EP 0646006 A	05-04-1995
		ES 2052458 A	01-07-1994
		FI 945904 A	15-12-1994
		GR 1001535 B	31-03-1994
		GR 3023391 T	29-08-1997
		JP 7508509 T	21-09-1995
		WD 960332 A	31-03-1998
		MX 9303612 A	29-04-1994
		NZ 253179 A	28-05-1996
		PL 172706 B	28-11-1997
		SK 155194 A	08-01-1997
		US 5385739 A	31-01-1995
		ZA 9304266 A	09-02-1996
EP 773025 A	14-05-1997	ES 2094694 A	16-01-1997
		AU 4540396 A	21-06-1996
		FI 963916 A	30-09-1996
		JP 9511257 T	11-11-1997
		CA 2184842 A	08-08-1996
		WD 9623500 A	08-08-1996
		HU 9603014 A	30-03-1998
		US 5526875 A	06-05-1997
EP 519144 A	23-12-1992	CA 2046364 A	06-01-1993
		AT 156707 T	15-08-1997
		DE 69127275 D	18-09-1997
		DE 69127275 T	12-03-1998

Form PCT/ISA210 (patent family search) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 II
 Patent Application No.
 PCT/ES 98/00204

Patent government cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 519144 A		DK 519144 T GR 3025162 T	23-03-1998 27-02-1998
WO 9702020 A	23-01-1997	AU 6517496 A EP 0841903 A	05-02-1997 20-05-1998
EP 519365 A	23-12-1992	AT 144416 T AU 683411 B AU 1974692 A BG 98286 A CA 2109697 A CN 1067809 A,B CZ 9302764 A DE 4219390 A DE 59207438 D DK 589981 T WO 9222284 A EP 0589981 A ES 2096080 T FI 939677 A GR 3022154 T HR 920162 A IE 77640 B IL 102096 A JP 6508118 T LV 11982 A MX 9202961 A NO 934648 A NZ 243147 A PL 169951 B RU 2089180 C SK 128793 A	15-11-1996 13-11-1997 12-01-1993 15-08-1994 23-12-1992 13-01-1993 13-07-1994 24-12-1992 23-11-1996 17-03-1997 23-12-1992 05-04-1994 01-03-1997 16-12-1993 31-03-1997 31-08-1996 31-12-1997 18-06-1996 14-09-1994 20-03-1998 01-02-1993 16-12-1993 21-12-1995 30-09-1996 10-09-1997 08-06-1994

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 61 K	47/02	A 61 K	47/02
	47/26		47/26
	47/32		47/32
	47/36		47/36
	47/38		47/38
A 61 P	1/04	A 61 P	1/04
// C 07 D	233/64	C 07 D	233/64
	235/28		235/28
	401/12		401/12
	471/04		471/04
	1 0 6		1 0 6
	1 0 7		1 0 7
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW			
Fターム(参考)	4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01		
	4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02		
	HH01 JJ05 KK01 LL09 PP12		
	4C076 AAG1 BB01 CC16 DD01 DD05		
	DD07 DD09 DD25 DD26 DD28		
	DD29U DD30 DD37E DD38		
	DD41 DD43 DD46 DD51 DD55		
	DD67 EE02J EE06J EE09J		
	EE11J EE16 EE23E EE23J		
	EE30J EE31J EE32B EE32J		
	EE33J EE36J EE37J EE38B		
	EE38J EE41J EE53J EE57J		
	EE58J FF25 FF36 GG21		
	GG32		
	4C086 AA02 BC38 BC39 CB05 CA07		
	CA08 MA02 MA03 MA05 MA38		
	MA52 NA03 ZA68		

Description

Field of the invention

- [0001] The present invention relates to new pharmaceutical formulation for oral administration which includes a compound of anti-ulcer activity, and to a procedure for making same.

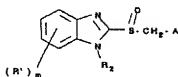
Background of the Invention

- [0002] In recent times numerous techniques have been developed for preparing systems of release in the form of microgranules. In them, the mixture of active ingredient and excipients can be submitted to a process of kneading, extrusion, spherization, coating, etc. Each of these pelletization techniques calls for a different technology, so that there are many types of pelletization equipment: coating pans or drums, fluid-bed equipment, extruders-spheronizers and centrifuging equipment, among others. The final result would appear to be the same, although there are in fact considerable differences between the pellets made using each technique.
- [0003] Various types of microgranules have been described for the formulation of certain benzimidazoles with anti-ulcer activity, such as those of European patents EP 247983, EP 244380, EP 237200 and EP 277741 and international patent WO 92/22284. This type of compounds is in general acid-labile and for that reason various procedures have been developed to protect them from the effect of the gastric acid medium.
- [0004] In European patents EP 247983 and EP 244380 the active ingredient is kneaded by wet process with a mixture of excipients which allows an alkaline microenvironment to be created. The mixture is extruded and then spheronized. The spheronized microgranules are coated with one or more intermediate layers of excipients soluble in water, alkalis, buffer solutions, polymeric solutions, etc., and an external gastro-resistant layer is then applied.
- [0005] As this is an extrusion-spheronization method, the total yield of the process will depend upon many factors. On the one hand, during the extrusion phase it is essential to control dimensions such as the cross-section and the length of the extrudate so as to avoid great dispersion in the size and shape of the particles. Both factors would explain the subsequent coating being irregular and would even lead to the presence of pores, unless an excess quantity were projected in order to ensure complete coating of the microgranule, though this would in turn cause problems when it came to standardizing release of the active ingredient. On the other hand, the characteristics of cohesiveness, firmness and plasticity of the extrudate must be controlled if its subsequent spheronization is to be ensured.
- [0006] To these problems is added the fact that the need to use several pieces of equipment such as kneading machines, extruding machines and spheronizers means that losses through kneading, extrusion and spheronization can be greater than with other pelletization methods.
- [0007] European patents EP 237200 and EP 277741, this last published in Spain as ES 2.052.697, show an example of coating with sprinkled powder (powder-layering) using a rotograneling machine. Spherical granules are described which have a nucleus coated with dusted powder which contains an anti-ulcer benzimidazolic compound and hydroxypropyl cellulose with low degree of replacement. Also described is a procedure for producing the aforesaid spherical granules, characterized in that the seeding nuclei are wetted by spraying thereof with an agglutinant solution and they are dusted with a powder which contains the active ingredient and the hydroxypropyl cellulose little replaced.
- [0008] The technique of coating using a rotograneling machine is very abrasive, especially in the initial phase of the process. Apart from abrasion of the particles against the walls of the machine due to the thrust of the air, a situation normal in any fluid bed, there is a shear force exercised by the rotary disc of the rotograneling machine. All this often leads to problems such as breakage and abrasion of the granules.
- [0009] These problems not only make control of the release of active ingredient more difficult, but also have a considerable effect on granule production output. For this reason, and in order to reduce these problems, European patent EP 277741 proposes as a solution the use of extremely hard seeding nuclei.
- [0010] For the preparation of the aforesaid spherical granules, European patent 277741 describes the use of rotograneling machine of centrifugal type such as the CF360 rotograneling machine by Freund Co. In this procedure, two layers are added successively, though leaving them perfectly separate. In the first, the active ingredient is added with excipients in powder form simultaneously with a solution of the aqueous binder. In the second, the excipients are simply added in powder form along with the aqueous binder solution. The procedure of addition of the active layer according to EP 277741 means that the layer is quite porous and is distributed in a manner which is not perfectly uniform over the surface of the initial inert particle.
- [0011] The spherical granules obtained are dried for sixteen hours and then passed through a cascade of sieves in order to select the best range of sizes. Finally, to apply the enteric coating, the dry sieved granules are placed in a "Wurster" type fluid bed. In short, the spherical granules with gastro-resistant coating described in European patent EP 277741 have passed through four different pieces of equipment.

Description of the Invention

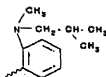
[0012] In the present invention a formulation and a working methodology in a fluid bed of the "Wurster" type or the like have been developed. In it, the negative factors which affected the methods described to date are eliminated and substantial changes introduced with respect to the methods of previous patents for pellets containing benzimidazoles.

[0013] The object of the present invention is to find new pharmaceutical formulations for the oral administration of anti-ulcer active ingredients of the benzimidazole formula I type



in which:

A can be:



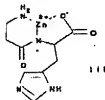
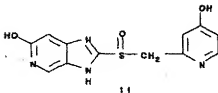
in which:

R³ and R⁵ are the same or different, and can be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy; and

R⁴ is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorated, alkoxyalkoxy, or alkoxycycloalkyl;

R¹ is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphinyl;

R² is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonilmethylyl, alkoxy-carbonilmethylyl or alkylsulphonyl; and, m is a whole number from 0 to 4;



hereinafter generally denominated anti-ulcer compounds.

[0014] The new galenical formulations object of the present invention are characterized in that they are spherical

granules with a homogeneous active charge layer and a very unporous surface, formed by coating of an inert nucleus by spraying a single aqueous or hydroalcoholic mixture containing the active ingredient (anti-ulcer compound) together with the other excipients. Then, in the same equipment and following a short drying period, the granules obtained are subjected to a stage of enteric coating. Optionally, if it is desired to obtain lower humidity, recourse can be had to additional drying.

[0015] Said formulations resolve satisfactorily and innovatively the difficulties described in the prior state of the art, while at the same time showing resistance to dissolution in acid medium (gastro-resistant) and dissolving rapidly in alkaline medium with disintegration of the granules and excellent release of active ingredient.

[0016] The present invention satisfactorily resolves the difficulty involved in coating the inert nucleus with an aqueous or hydroalcoholic solution suspension containing a un anti-ulcer compound which is generally highly labile in an acid environment or environment and in aqueous dissolution, in the presence of disintegrating-swelling excipients which cause an increase of viscosity which enormously hinders spraying thereof onto the inert nuclei.

[0017] El "Wurster" type fluid bed or the like in which the coating process is carried out minimizes the abrasion caused by rotoagranulation, it is therefore unnecessary to use a specially hard inert nucleus.

[0018] The microgranule is not subjected to any kneading or extrusion process, nor is an inert nucleus coat sprinkled with powder dusted together with an aqueous binder. The microgranule used in the present invention consists in an inert nucleus which is coated with a single active layer made up of an aqueous or hydroalcoholic suspension-solution which includes the anti-ulcer component and at least one disintegrating-swelling excipient, a binder, an alkalizing medium, a surface-active agent and a diluent.

[0019] When a single suspension-solution is projected onto the inert nucleus, a less porous and more homogeneous product is obtained than in the procedures known to date, and all the subsequent operations are simplified considerably.

[0020] Likewise, unlike what happened in the prior art (EP 244.380, EP 277.983, EP 237.200, EP 277.741, PCT WO92/22289), in which the manufacturing procedure was carried out using several different pieces of equipment, in the present invention the entire process is carried out using a single piece of fluid-bed equipment, thereby minimizing losses of time and of product, while more easily complying with Good Manufacturing Practice (GMP) for medicaments. What is more, avoidance of handling and intermediate steps considerably reduces the investment required in machinery and buildings.

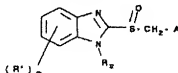
[0021] The inert nuclei used are microspherical neutral granules which can have in their composition two or more of the following substances: sorbitol, manitol, saccharose, starch, microcrystalline cellulose, lactose, glucose, trehalose, maltitol and fructose. The initial size of same can be between 200 and 1800 micrometres, preferably between 600-900 micrometres.

[0022] The single aqueous or hydroalcoholic solution-suspension which is sprayed onto the inert nucleus is made up of the active ingredient with anti-ulcer activity and the other excipients. The hydroalcoholic medium is made up of mixtures of water:ethanol in proportions less than or equal to 50% v/v, preferably between 25%-45% v/v.

[0023] The oral pharmaceutical preparation of the present invention includes a compound with anti-ulcer activity as its active ingredient and is characterized in that it also includes:

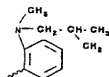
- a) un inert nucleus;
- b) a soluble active layer or layer which disintegrates rapidly in water, made from a single aqueous or hydroalcoholic solution-suspension which includes:

- an active ingredient of anti-ulcer activity of general formula I



in which:

A can be:

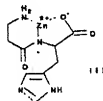
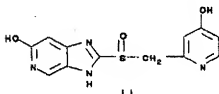


in which:

R^3 and R^5 are the same or different, and may be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy; and R^4 is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorinated, alkoxyalkoxy, or alkoxyalkoxyalkoxy;

R^1 is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphinyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonilmethyl, alkoxycarbonilmethyl or alkylsulfonil; and, m is a whole number from 0 to 4; or of formula II or III,



and

at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, a surface-active agent, a filling material and a disintegrating-swelling excipient; and

c) a gastro-resistant outer coating made from a solution which includes:

an enteric coating polymer; and
at least one excipient chosen from the group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pigment and a lubricant.

[0024] Among the excipients present in the suspension-solution of the active compound of formula I, II or III which is sprayed onto the inert nuclei are:

a) a binder or mixture of binders: saccharose, starch, methyl cellulose, carboxymethyl cellulose (CMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), polyvinyl pyrrolidone (PVP), dextrine or gum arabic, dissolved in water, ethanol, or a mixture of both (50% v/v or less).

b) a compound with alkaline reaction, such as trisodium and disodium phosphate, the oxide, hydroxide or carbonate of magnesium, hydroxide of aluminium, carbonate, phosphate or citrate of aluminium, calcium, sodium or potassium, the mixed compounds of aluminium/magnesium $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ or $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ or similar compounds and amino acids with alkaline reaction.

c) a surface-active agent, such as sodium lauryl sulphate, polysorbate, poloxamer and ionic and non-ionic surface-active agents.

- d) a filling material such as lactose, starch, saccharose or microcrystalline cellulose
 e) a disintegrating-swelling compound, such as starch, calcium carboxymethyl cellulose (CMCca), sodium glycolate starch or hydroxypropyl cellulose (L-HPC).

[0025] Once the microgranules have been formed by spraying the aqueous or hydroalcoholic suspension-solution containing the active ingredient, they are dried and coated with a layer of the enteric coating.

[0026] The following can be used as enteric coating polymers: methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxybutyl cellulose (HBC), HPMC, ethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose (HMC), HPC, polyoxyethylene glycol, castor oil, cellulose phthalic acetate, phthalate of HPMC, succinate acetate of HMC, sodium carboxymethylamylopectin, chitosan, alginate acid, carrageenans, galactomannans, tragacanth, shellac, agar-agar, gum arabic, guar gum and xanthan gum, polyacrylic acids, methacrylics and their salts, polyvinyl alcohol (PVA), polyethylene and polypropylene oxides and mixtures thereof. The gastro-resistant polymer can be accompanied by: plasticizers such as triethylcitrate (TEC), polyethylene glycol (PEG), octyl and stearyl alcohol; surface-active agents such as sodium lauryl sulphate, polysorbate and poloxamer; pigments such as titanium dioxide, iron sesquioxide; lubricants such as talc, magnesium stearate or glyceril monostearate, together with a mixture of same.

[0027] Another object of the present invention is a manufacturing procedure for said galenical formulations.

[0028] The procedure for obtaining the oral pharmaceutical preparation of the invention is characterized in that the following are carried out:

- 1) coating of the inert nuclei by spraying of a single aqueous or hydroalcoholic suspension-solution, described above, which includes:

- the active ingredient of anti-ulcer activity of I, II or III, and
- at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, a surface-active agent, a filling material and a disintegrating-swelling excipient;

- 2) drying of the active layer formed during the spraying of the previous stage; and

- 3) coating of the charged nuclei by spraying a solution which contains an enteric coating polymer with at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pigment and a lubricant, in order to form an gastro-resistant external coating layer.

[0029] Optionally, after stage 3) of coating of the charged nuclei, an additional drying is carried out.

[0030] There follows a description of the procedure of the invention, with special reference to the method and percentages used for each of the components.

[0031] In a tank of suitable dimensions an alkaline aqueous or hydroalcoholic solution is prepared by incorporating the alkaline-reaction compound into the aqueous or hydroalcoholic vehicle in a percentage of between 0.1%-5% (p/p). Using continuous agitation, the anti-ulcer benzimidazole compound and another compound with anti-ulcer activity (5%-25% p/p) are incorporated together with the filler material (3-15% p/p). To the suspension-solution obtained is added the surface-active agent (0.01%-3% p/p), a binder and a disintegrating-swelling agent in percentages of between 2%-10% respectively, taking account of the times of use of the prepared solution.

[0032] Homogenization of the mixture is carried out with continuous agitation and at ambient temperature ($23 \pm 2^\circ\text{C}$). Agitation is maintained during the spraying phase of the active layer on the inert pellets; this process is carried out using a "Wurster" type fluid bed or similar equipment, into which the inert nuclei of size $850\mu\text{m}$ are poured. The spraying conditions are as follows: Spraying pressure: 2-3bar. Product temperature: $35-45^\circ\text{C}$. Volume of air: $700-1200\text{m}^3/\text{h}$ at $80-90^\circ\text{C}$. Nozzle diameter: 1.2 mm .

[0033] Once the charging phase has been completed, the nuclei coated with the active ingredient are dried in the same equipment. The air flow is $600-800\text{ m}^3/\text{h}$ at temperature of $35-45^\circ\text{C}$ for 45 minutes.

[0034] The next stage is enteric coating of the active pellets, which is carried out in the same equipment. An aqueous or organic dispersion of the gastro-resistant polymer (10-40% p/p) is prepared. The plasticizer (0.2-10% p/p) is in turn dissolved in water and the surface-active agent added with constant agitation (up to 3% p/p) and, where necessary, pigments (0-5% p/p) and lubricants (0.5-16% p/p). Once the mixture has been homogenized the dispersion of the gastro-resistant polymer (25-45% p/p) is added whilst agitating.

[0035] In order to obtain lower humidity content, an additional drying can be carried out using a conventional dryer.

[0036] Over 90% of the resulting microgranules must be of a diameter between 0.4 and 1.95 mm , and more specifically between $0.5-1.8\text{ mm}$.

[0037] The nuclei object of the present invention are resistant to dissolution in acid medium, dissolve rapidly in alkaline medium, are stable over long storage periods, have excellent disintegration characteristics, and the active layer is more homogeneous and less porous than the granules described in the previous patents.

[0038] The present invention resolves satisfactorily the disadvantages deriving from the prior art, since a single suspension-solution is prepared for charging the inert nuclei. For this phase a fluid bed of the Wurster type or the like is used, this being much less abrasive than the roto-granulating machine which has to be used when a seeding nucleus is coated with an active powder and a binder solution.

[0039] From the time that charging of the inert nuclei starts until the enteric coating is completed, the entire procedure is carried out on a single "Wurster" type fluid bed or the like, unlike other procedures which take place on several different pieces of equipment.

Brief description of the figures

[0040]

Figure 1 is a photograph obtained by electron microscope scanning, showing a section of the lansoprazol pellet of example 1.

Figures 2 and 3, are photographs also obtained by electron microscopy, showing further details of the layers present.

Figure 4 is a photograph showing the porosity of the coating.

Figures 5, 6 and 7, are photographs showing a section of the omeprazol pellet of example 2 with gastro-resistant coating of formula I.

Figure 8 is a photograph showing the homogeneity of the coating and the few pores of same.

EXAMPLES

[0041] For a better understanding of all that has been set out above, some examples are provided which, schematically and solely by way of non-restrictive example, show a practical example of embodiment of the invention.

EXAMPLE 1

[0042] In a stainless steel receptacle of sufficient capacity an alcalizing aqueous solution of trisodium phosphate was prepared, and to this were added lansoprazol, lactose and sodium lauryl sulphate, with continuous agitation throughout. When the mixture was homogeneous the colloidal aqueous solution of hydroxypropylmethyl cellulose (13.50% p/p) was added, maintaining agitation in order to ensure homogeneity of the product. L-HPC was then incorporated into that solution-suspension. Agitation was maintained up till the moment of spraying onto the neutral pellets.

Lansoprazol	1.29 Kg
Sodium lauryl sulphate	5.28 10 ⁻³ Kg
Crystallized disodium phosphate	0.052 Kg
Hydroxypropylmethyl cellulose	0.8 Kg
Lactose	0.51 Kg
Hydroxypropyl cellulose	0.39 Kg
Water	14.28 Kg

[0043] 10 kg of inert nuclei were incorporated, made up of saccharose (62.5-91.5 %) and starch (37.5-8.5 %) of 800 micrometres average size in a NIRO "Wurster" type fluid bed and was covered with the solution-suspension prepared in advance, under the following conditions: air flow: 250m³/hora. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100 g/min. Air temperature: 85°C. Product temperature: 38°C.

[0044] The charged nuclei were then dried in the same bed for 45 minutes with air at a temperature of 35°C and with an air flow of 250m³/h in order to obtain a suitable degree of humidity.

[0045] The dry granules were subjected to enteric coating by spraying the gastro-resistant solution-suspension detailed below and prepared from an aqueous solution of polyethylene glycol into which were incorporated the other excipients, with continuous agitation

Talc	0.57 Kg
Titanium dioxide	0.18 Kg
Polyethylene glycol 6000	0.18 Kg
Polysorbate	0.08 Kg
Eudragit L30D55	5.78 Kg
Water	12.14 Kg.

[0046] The working conditions were as follows: air flow: 250 m³/hour. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100g/min. Air temperature: 70°C. Product temperature: 36°C

[0047] Optional drying of the coated pellets was carried out for 45 minutes with air at a temperature of 35°C and with an air flow of 250m³/h.

[0048] Set out below are the results of the stability studies carried out on a batch of Lansoprazol pellets under different storage conditions: ambient temperature, and 40°C and relative humidity 75%.

Storage conditions: Ambient temperature

Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zealelastic seal

Test time	Colour	Gastro-resistance	Release	Active Ing.	Humidity	Transmittance at 440nm
zero hour	cream white	98.8%	82.8%	33.0mg/370mg	1.62%	97%
1 month	cream white	98.6%	82.0%	33.0mg/370mg	1.50%	97%
3 months	cream white	97.0%	80.9%	32.8mg/370mg	1.48%	97%
6 months	cream white	97.4%	79.8%	32.0mg/370mg	1.47%	96%
18 months	cream white	97.4%	78.9%	31.9mg/370mg	1.46%	95%

Storage conditions: Temperature: 40°C, 75% of humidity

Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zealelastic seal

Test time	Colour	Gastro-resistance	Release	Active Ing.	Humidity	Transmittance at 440nm
zero hour	cream white	98.8%	82.8%	33.0mg/370mg	1.62%	97%
1 month	cream white	97.8%	81.2%	32.0mg/370mg	0.90%	95%
3 months	cream white	97.6%	80.8%	31.8mg/370mg	1.27%	93%
6 months	cream white	96.9%	79.8%	31.2mg/370mg	1.32%	92%

[0049] No significant differences were found in the values for gastro-resistance and release of active ingredient with respect to the initial values. Independently of the storage conditions. Both tests were carried out according to Farmacopea USP XXIII.

The power of active ingredient was determined by high-resolution liquid chromatography. The degradation products were evaluated on the basis of the transmittance results detected at 440nm.

[0050] From the results obtained it can be deduced that there were no great differences with respect to the initial values. A slight loss of activity could be detected at six month's storage at a temperature of 40°C, which would explain the reduction of transmittance values at 440nm.

[0051] The results obtained show the chemical stability of the active ingredient under the storage conditions tested. Moreover, no considerable variations in the humidity of the pellets were detected during storage, thus showing the physical stability of the formulation.

[0052] All these results show the stability of the formulations object of the present invention, which are moreover different from those described in the prior art in that they have no intermediate separating layer between the active layer and the gastro-resistant layer.

[0053] The electron scanning microscopy study was carried out using a Jeol JSM6400 scanning microscope. Photograph number 1 shows a section of the pellet of lansoprazol of example 1, showing clearly the presence of the inert nucleus, the active layer, intimately linked to the nucleus, and the gastro-resistant coating. Photographs numbers 2 and

3 show further details of both layers more clearly, revealing the absence of an intermediate separating layer between them. Photograph number 4 shows the low porosity of the coating. The lack of surface pores explains the physical-chemical stability of the pellet.

5 EXAMPLE 2

[0054] In a stainless steel receptacle the alkalizing aqueous solution of disodium phosphate was prepared, and to this were added the omeprazol, lactose and sodium lauryl sulphate. Agitation was maintained to total homogeneity and the colloidal solution of hydroxypropylmethyl cellulose (12.55% p/p) and hydroxypropyl cellulose (L-HPC) added. Agitation was maintained up till the moment of spraying onto the neutral pellets.

[0055] The qualitative-quantitative composition of the solution-suspension was as follows:

Omeprazol	1.38 Kg
Sodium lauryl sulphate	5.28 10^{-3} Kg
15 Crystallized disodium phosphate	0.052 Kg
Hydroxypropylmethyl cellulose	0.68 Kg
Lactose	0.51 Kg
Hydroxypropyl cellulose	0.39 Kg
20 Water	14.28 Kg

[0056] 10 kg of inert nuclei was incorporated, made up of saccharose (62.5-91.5 %) and starch (37.5-8.5 %) of 800 micrometres average size in a NIRO "Wurster" type fluid bed and was covered with the solution-suspension prepared in advance, under the following conditions: air flow: 250 m³/hora. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100 g/min. Air temperature: 75°C. Product temperature: 35°C.

25 [0057] The charged nuclei were then dried in order to obtain a suitable degree of humidity in the bed for 30 minutes with air at a temperature of 35°C and with air flow of 250 m³/h.

[0058] The dry granules were then subjected to enteric coating by spraying any of the gastro-resistant formulae shown below, prepared from the aqueous solution of polyethylene glycol to which were incorporated the other excipients under continuous agitation (Formula I) or from the organic solution of acetone and ethyl alcohol to which were incorporated the other excipients under continuous agitation (Formula II).

Formula I

[0059]

35 Talc	0.57 Kg g
Titanium dioxide	0.18 Kg
Polyethylene glycol 6000	0.18 Kg
Polysorbate	0.08 Kg
40 Eudragit L30D55	5.78 Kg
Water	12.14 Kg.

Formula II

45 [0060]

Acetone	20.86 Kg
Hydroxypropylmethyl cellulose phthalate	2.35 Kg
Diethyl phthalate	0.011 Kg
50 Ethyl alcohol	8.93 Kg

[0061] For this purpose, work was carried out under the following conditions: air flow: 250 m³/hour. Diameter of nozzles: 1.2 mm. Spraying pressure: 2.5 bar. Spraying of product: 100 g/min. Air temperature: 70°C. Product temperature: 36°C.

55 [0062] The coated pellets were dried for 45 minutes with air at a temperature of 35°C and with a flow of 250m³/h.

[0063] Below are set out the results of the stability studies carried out on a batch of Omeprazol under different storage conditions: ambient temperature, and 30°C and relative humidity 65%.

Storage conditions: Ambient temperature

Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zeleeastic seal

Test time	Colour	Gastro-resistance	Release	Active Ing.	Humidity	Transmittance at 440nm
zero hour	cream white	99.0%	94.0%	20.4mg/233mg	1.12%	98%
1 month	cream white	99.6%	93.7%	20.5mg/233mg	1.14%	98%
3 months	cream white	98.9%	93.5%	20.6mg/233mg	1.20%	98%
6 months	cream white	98.6%	93.0%	20.3mg/233mg	1.25%	98%
18 months	cream white	97.4%	91.0%	20.2mg/233mg	1.35%	96%

Storage conditions: Temperature: 30°C. Humidity: 65%

Container: Topaz glass bottle with bag of silica gel inside fitted with metallic screw-threaded top including zeleeastic seal

Test time	Colour	Gastro-resistance	Release	Active Ing.	Humidity	Transmittance at 440nm
zero hour	cream white	99.0%	94.0%	20.4mg/233mg	1.12%	98%
1 month	cream white	98.0%	93.8%	20.0mg/233mg	1.16%	97%
3 months	cream white	97.8%	93.1%	20.5mg/233mg	1.26%	96%
6 months	cream white	97.0%	92.6%	20.3mg/233mg	1.37%	95%

[0064] The gastro-resistance, humidity and release values explain the physical stability of the pellet under the storage conditions tested. For their part, the power of the active ingredient and the transmittance values at 440nm ensure the chemical stability of the formulation.

[0065] All these results show the stability of the formulations object of the present invention, which moreover differ from those described in the prior art in that they have no intermediate separating layer between the active layer and the gastro-resistant layer.

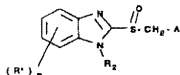
[0066] The electron scanning microscopy study was carried out using a Jeol JSM3400 scanning microscope. Photographs numbers 5, 6 and 7 show a section of the pellet of omeprazol of example 2 with gastro-resistant coating of formula I, clearly showing the presence of the inert nucleus, the active layer, intimately linked to the nucleus, and the gastro-resistant coating. Photograph number 8 shows the homogeneity of the coating and the low number of pores, factors which enhance the physical stability of the pellet.

Claims

1. Oral pharmaceutical preparation which includes a compound of anti-ulcer activity as active ingredient, characterized in that it includes:

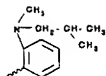
- a) an inert nucleus;
- b) a soluble active layer or layer which disintegrates rapidly in water, made from a single aqueous or hydroalcoholic solution-suspension which includes:

- an active ingredient of anti-ulcer activity of general formula I



in which:

A can be:

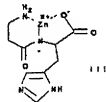
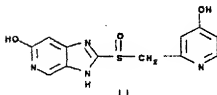


en donde:

R^3 and R^5 are the same or different, and may be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy; and R^4 is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorated, alkoxyalkoxy, or alkoxyalkoxyalkyl.

R^1 is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphonyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonilmethyl, alkoxycarbonilmethyl or alkylsulfonyl; and, m is a whole number from 0 to 4; or of formula II or III,



and

- at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, a surface-active agent, a filling material and a disintegrating-swelling excipient; and

c) a gastro-resistant outer coating made from a solution which includes:

- an enteric coating polymer; and
- at least one excipient chosen from the group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pig-

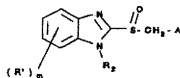
ment and a lubricant.

2. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said inert nucleus is a neutral spherical microgranule which includes in its composition two or more of the following substances: sorbitol, manitol, saccharose, starch, microcrystalline cellulose, lactose, glucose, trehalose, maltitol or fructose.
3. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1 or 2, characterized in that said inert nucleus has an initial size between 200 and 1800 micrometres, preferably between 600-900 micrometres.
4. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that the binder present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes saccharose, starch, methyl cellulose, CMC, HPC, HPMC, polyvinyl pyrrolidone (PVP), dextrine or gum arabic, dissolved in water, ethanol, or a mixture of both at 50% (v/v).
5. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said compound of alkaline reaction present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes trisodium phosphate, disodium phosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminium hydroxide, carbonate, phosphate or citrate of aluminium, calcium, sodium or potassium, the mixed compounds of aluminium/magnesium $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ or $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ and amino acids with alkaline reaction.
6. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said surface-active agent present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate, poloxamer or other ionic and non-ionic surface-active agents.
7. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said filling material present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes lactose, starch, saccharose and microcrystalline cellulose.
8. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said disintegrating-swelling excipient present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes starch, CMCCa, sodium glycolate starch and L-HPC.
9. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said enteric coating polymer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes methyl cellulose, HEC, HBC, HPMC, ethyl cellulose, HMC, HPC, polyoxyethylene glycol, castor oil, cellulose phthalic acetate, phthalate of HPMC, succinate acetate of HMC, sodium carboxymethylamylopectin, chitosan, alginate acid, carrageenans, galactomannans, tragacanth, shellac, agar-agar, gum arabic, guar gum, xanthan gum, polyacrylic acids, methacrylics and their salts, PVA, polyethylene and polypropylene oxides and mixtures thereof.
10. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said plasticizer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes TEC, PEG, cetyl and stearyl alcohol.
11. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said surface-active agent present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate and poloxamer.
12. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said pigment present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes titanium dioxide and iron sesquioxide.
13. Pharmaceutical preparation as claimed in Claim 1, characterized in that said lubricant present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes talc, magnesium stearate and glyceril monostearate.
14. Procedure for making an oral pharmaceutical preparation according to any of the previous claims, characterized in that the following are carried out:

- 1) coating of the inert nuclei by spraying of a single aqueous or hydroalcoholic suspension-solution, which

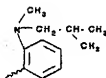
includes:

- an active ingredient of anti-ulcer activity of general formula I



in which:

A can be:

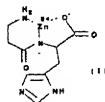
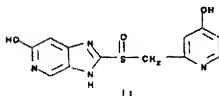


in which:

R³ and R⁵ are the same or different, and may be hydrogen, alkyl, alkoxy, or alkoxyalkoxy; and R⁴ is hydrogen, alkyl, alkoxy which can optionally be fluorated, alkoxyalkoxy, or alkoxycycloalkyl.

R¹ is hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulphonyl;

R² is hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonil-methyl, alkoxycarbonil-methyl or alkylsulfonyl; and, m is a whole number from 0 to 4; or of general formula II or III,



and

at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from the group which includes: a binder, an alkaline reaction compound, surface-active agents, a filling material and disintegrating-swelling excipients;

2) drying of the active layer formed during the spraying of the previous stage; and

3) coating of the charged nuclei by spraying a solution which contains an enteric coating polymer with at least one pharmaceutically acceptable excipient selected from a group which includes: a plasticizer, a surface-active agent, a pigment and a lubricant, in order to form an gastro-resistant external coating layer.

15. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in after stage 3) of coating of the charged nuclei, an additional drying is carried out.
16. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said binder present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes saccharose, starch, methylcellulose, CMC, HPC, HPMC, polyvinyl pyrrolidone (PVP), dextrine or gum arabic, either alone or mixed, dissolved in water, ethanol or a mixture of both at 50% (v/v).
17. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said compound of alkaline reaction present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes trisodium phosphate, disodium phosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminium hydroxide, carbonate, phosphate or citrate of aluminium, calcium, sodium or potassium, and the mixed compounds of aluminium/magnesium $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ or $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ and amino acids with alkaline reaction.
18. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said surface-active agent present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate, poloxamer or other ionic and non-ionic surface-active agents.
19. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said filling material present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes lactose, starch, saccharose and microcrystalline cellulose.
20. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said disintegrating-swelling excipient present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes starch, CMCCa, sodium glycolate starch and L-HPC.
21. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said enteric coating polymer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes methyl cellulose, HEC, HBC, HPMC, ethyl cellulose, HMC, HPC, polyoxyethylene glycol, castor oil, cellulose phthalic acetate, phthalate of HPMC, succinate acetate of HMC, sodium carboxymethylamylopectin, chitosan, alginic acid, carrageenans, galactomannans, tragacanth, shellac, agar-agar, gum arabic, guar gum, xanthan gum, polyacrylic acids, methacrylics and their salts, PVA, polyethylene and polypropylene oxides and mixtures thereof.
22. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said plasticizer present in said external gastro-resistant coating is selected from a group which includes TEC, PEG, cetyl and stearyl alcohol.
23. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said surface-active agent present in said aqueous or hydroalcoholic solution-suspension is selected from a group which includes sodium lauryl sulphate, polysorbate and poloxamer.
24. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said pigment present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes titanium dioxide and iron sesquioxide.
25. Procedure as claimed in Claim 14, characterized in that said lubricant present in said external gastro-resistant coating layer is selected from a group which includes talc, magnesium stearate and glyceril monostearate.

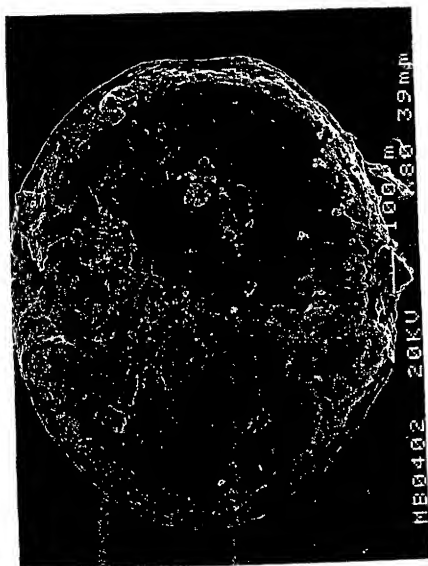


Figure 1



Figure 2



Figure 3

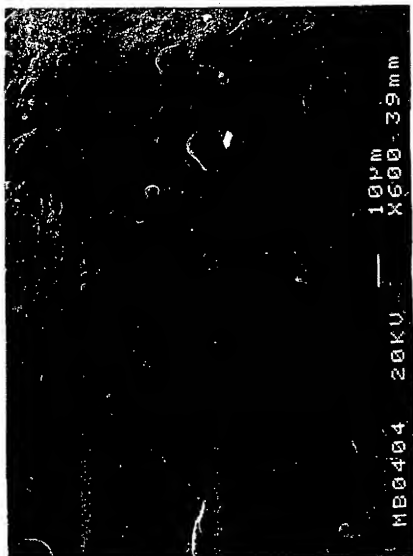


Figure 4

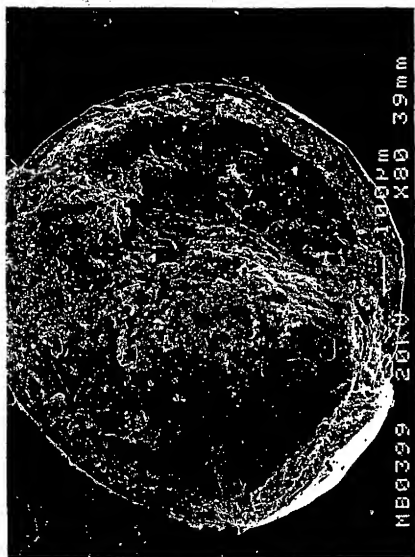


Figure 5

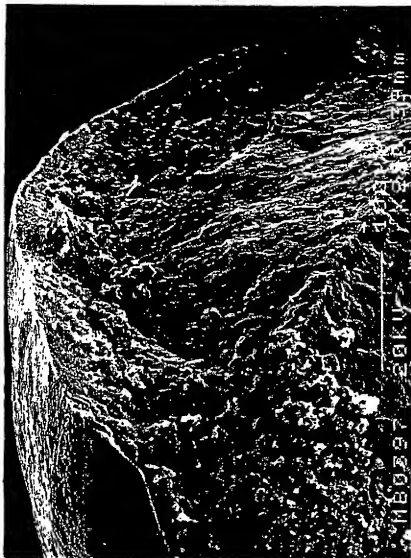


Figure 6



Figure 7

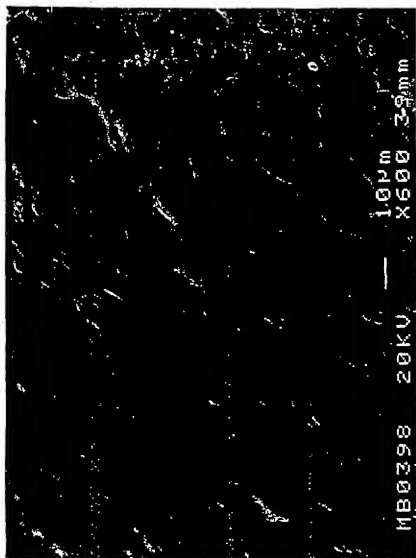


Figure 8